

Université Paul Sabatier
Faculté de Médecine

118, route de Narbonne, 31400 Toulouse

Année 74-75

thèse n° 217

TRAITEMENT DES TROUBLES FONCTIONNELS
DE LA MÉNOPAUSE PAR UNE ASSOCIATION
ŒNANTHATE DE DEHYDRO-EPI-ANDROSTERONE
VALERIANATE D'ŒSTRADIOL

thèse
pour le Doctorat en Médecine présentée et soutenue
publiquement le 13 mars 1975 par
Robert BARTHE

Membres du Jury

M. MONROZIES président

J. POULHES assesseur

A. PONTONNIER assesseur

J. BECUE assesseur

G. ESPAGNO suppléant

Université Paul Sabatier
Faculté de Médecine

118, route de Narbonne, 31400 Toulouse

Année 74-75

thèse n° 217

TRAITEMENT DES TROUBLES FONCTIONNELS
DE LA MÉNOPAUSE PAR UNE ASSOCIATION
ŒNANTHATE DE DEHYDRO-EPI-ANDROSTERONE
VALERIANATE D'ŒSTRADIOL

thèse
pour le Doctorat en Médecine présentée et soutenue
publiquement le 13 mars 1975 par
Robert BARTHE

Membres du Jury

M. MONROZIES président

J. POULHES assesseur

A. PONTONNIER assesseur

J. BECUE assesseur

G. ESPAGNO suppléant



UNIVERSITE PAUL SABATIER

118, Route de Narbonne - 31077 TOULOUSE CEDEX

Président de l'Université	M. LARENG
1er Vice-Président	M. MATHIS
2ème Vice-Président	M. MARTIN
3ème Vice-Président Etudiant	M. DASSIER
Secrétaire Général de l'Université	M. PRINEAU

TABLEAU DU PERSONNEL DES FACULTES DE MEDECINE

GROUPEES DANS L'UNITE PAUL SABATIER UNIVERSITE

HONORARIAT

Doyen honoraire
Doyen honoraire
Doyen honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire

M. CALVET
M. BRUSTIER
M. LAZORTHES
M. VALLOIS
M. TAPIE
M. DELAS
M. RISER
M. RUGNARD
M. VINCENT
M. MOREL
M. BOUISSET

Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire

M. CALMETTES
M. THOMAS
M. LAGROT
M. DESFORGES-MERIEL
M. FABRE P.
M. JAHIER
M. SENDRAIL
M. PONS
M. SOREL
M. PLANQUES
M. MARQUES

FACULTE DE MEDECINE DE PURPAN

Doyen : M. BOLLINELLI

PROFESSEURS TITULAIRES

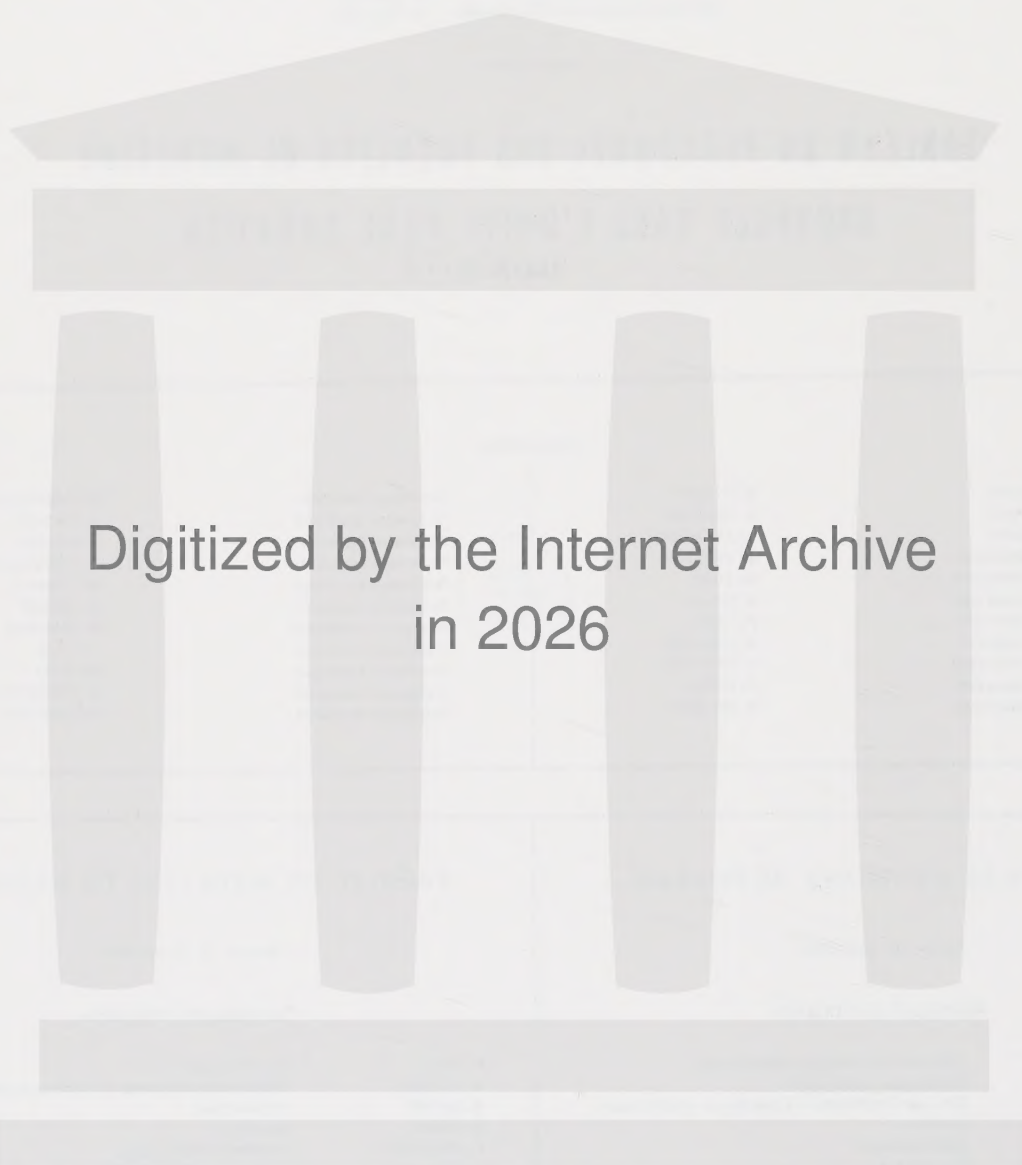
M. ARMENGAUD	Clinique des Maladies Infectieuses
M. AUVERGNAT	Biophysique Médicale A
M. BAZEX	Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques
M. BASTIDE	Anatomie
M. BEC	Ophthalmologie
M. BESSOU	Physiologie
M. BOULARD	Pathologie Générale et Médecine Expérimentale
M. BROUSSY J.	Embryologie Générale
M. DALOUS	Clinique Médicale Infantile A
M. DAMBRIN	Pathologie Chirurgicale
M. DARDENNE	Clinique Médicale et Cardiologique
M. DELAUDE	Clinique de Pneumo-physiologie
M. DENARD	Hydrologie Thérapeutique et Climatologie
M. DUCOS	Immunologie
M. ESPAGNO J.	Neuro-Chirurgie
M. FABRE J.	Anatomie Pathologique
M. GADRAT	Clinique Médicale Sud
M. GAYRAL	Psychiatrie d'Adultes
M. GREZES-RUEFF	Médecine Légale et Médecine du Travail
M. GRIMOUD	Clinique Chirurgicale et du Cancer

FACULTE DE MEDECINE DE RANGUEIL

Doyen : M. ENJALBERT

PROFESSEURS TITULAIRES

M. ARLET	Rhumatologie
M. BAISSSET	Physiologie Appliquée et Pharmacologie
M. BIERME	Hématologie
M. BIMES	Histologie
M. BOUISSOU	Anatomie Pathologique
M. BRU	Biophysique Médicale B
M. CADENAT	Clinique Stomatologique et Chirurgie Maxillo-faciale
M. CALAZEL	Cardiologie Clinique et Expérimentale
M. CLAUD	Clinique O.R.L. et Chirurgie Maxillo-faciale
M. DARNAUD	Thérapeutique
M. DEODATI	Clinique Ophthalmologique
M. DOUSTE-BLAZY	Biochimie Médicale
M. DUPRE	Dermato-Vénérologie
Mme ENJALBERT	Bactériologie et Virologie
M. ENJALBERT	Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire
M. FICAT	Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologie
M. GEDEON	Clinique Chirurgicale
M. GERAUD	Clinique Neurologique et Psychiatrique
M. GUILHEM	Histologie
M. JUSKIEWENSKI	Anatomie Appliquée



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546616_0026

M. LAPORTE J. Séméiologie et Clinique Médicale
M. LARENG Anesthésie et Réanimation
M. MONNIER Hygiène et Médecine Sociale
M. MONROZIES Accouchement et Obstétricie Sociale
M. MONTASTRUC Physiologie Appliquée et Pharmacologie
M. PASQUIE Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie
M. PLANEL Biologie Médicale
M. RASCOL Neurologie
M. REGNIER Clinique Médicale Infantile B
M. RIBAUT Pathologie Médicale
M. RUFFIE R. Clinique Rhumatologique
M. VALDIGUIE P. Biochimie Médicale

M. LAZORTHES G. Clinique de Neuro-chirurgie
M. LE TALLEC Médecine Interne
M. LHEZ Cliniques des Maladies des Voies Urinaires
M. MIGUERES Pneumo-Phtisiologie
M. PONTONNIER A. Clinique Obstétricale
M. POULHES Clinique Chirurgicale A et Gynécologie
M. ROULLEAU Electro-radiologie

PROFESSEURS SANS CHAIRE (P.S.C.)

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES (M.C.A.)

M. ALBAREDE (M.C.A.) Pneumo-Phtisiologie
M. ARBUS (M.C.A.) Médecine Légale et Toxicologie
M. BARTHE (M.C.A.) Pédiatrie
M. BESOMBES (M.C.A.) Physiologie
M. BOLLINELLI (P.S.C.) Pneumo-Phtisiologie
M. CATHALA (M.C.A.) Anesthésiologie
M. COLOMBIES (M.C.A.) Hématologie
M. COMBELLES (M.C.A.) Anatomie et Organogénèse
M. COMBES (P.S.C.) Radiologie
M. CONTE (M.C.A.) Néphrologie
M. COSTAGLIOLA (P.S.C.) Chirurgie Générale
M. ESCHAPASSE (P.S.C.) Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
M. ESTRADE (P.S.C.) Cancérologie
M. FABRE Jean (P.S.C.) Anatomie Pathologique
M. FEDOU (P.S.C.) Médecine Interne
M. FOURNIE A. (M.C.A.) Rhumatologie
M. GAILLARD (M.C.A.) Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
M. GALINIER (M.C.A.) Médecine Interne
M. GAY (M.C.A.) Orthopédie, Traumatologie et Chirurgie Plastique
M. GHISOLFI (M.C.A.) Pédiatrie
M. GUIRAUD R. (P.S.C.) Biophysique
M. GUIRAUD-CHAUMEIL B. (M.C.A.) Neurologie
M. LACOMME (M.C.A.) O.R.L.
Mme LARENG (P.S.C.) Bactériologie - Virologie
M. LARROUY (P.S.C.) Parasitologie
M. LAZORTHES F. (M.C.A.) Chirurgie Générale
M. PAGES (P.S.C.) Physiologie
M. PASCAL (M.C.A.) Hépto-gastro Entérologie
M. PONTONNIER F. (MCA) Urologie
M. PUTOIS (M.C.A.) Radiologie
M. SALVADOR (M.C.A.) Thérapeutique Réanimation - Rééducation
Fonctionnelle et Hydrologie
M. SOLEILHAVOUP (M.C.A.) Histologie, Embryologie, Cytogénétique
M. UTHEZA (P.S.C.) Orthopédie, Traumatologie et Chirurgie Plastique

PROFESSEURS SANS CHAIRE (P.S.C.)

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES (M.C.A.)

M. BAYARD (M.C.A.) Endocrinologie
M. BECUE (M.C.A.) Anatomie et Organogénèse
M. BERNADET (M.C.A.) Cardiologie
M. BES (P.S.C.) Neurologie
M. BOUNHOURE (M.C.A.) Cardiologie
M. CARTON (M.C.A.) Cancérologie
Mme DIDIER (M.C.A.) Bactériologie, Virologie
M. ESCAT (P.S.C.) Chirurgie Générale
M. FABIE (M.C.A.) Stomatologie
M. GAUBERT (P.S.C.) Chirurgie Infantile
M. GERAL (P.S.C.) Physiologie
M. GOUZI (M.C.A.) Chirurgie Générale
M. JOVER (M.C.A.) Pneumo-Phtisiologie
M. LAZORTHES Y. (MCA) Neuro-chirurgie
M. MANELFE (M.C.A.) Radiologie
M. MORON (M.C.A.) Psychiatrie Infantile
M. PONTONNIER G. (MCA) Gynécologie, Obstétrique
M. PUEL (M.C.A.) Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
M. PUJOL (M.C.A.) Médecine du Travail
M. REGIS (M.C.A.) Biophysique
M. RIBET (P.S.C.) Hépto-gastro Entérologie
M. ROCCHICOLI (M.C.A.) Pédiatrie
M. RUMEAU (M.C.A.) Anatomie Pathologique
M. SARRAZIN (P.S.C.) Chirurgie Générale
M. SEGUELA (M.C.A.) Parasitologie
M. SUC (P.S.C.) Néphrologie
M. VALDIGUIER (P.S.C.) Biochimie
M. VIRENQUE (M.C.A.) Anesthésiologie

AGREGES LIBRES

M. GLEIZES Pathologie Expérimentale
M. SOUQUET Chirurgie Générale

AGREGES LIBRES

M. ESPAGNO G. Obstétrique

Liste arrêtée le 1er Décembre 1974

Je dédie cette thèse

A la mémoire de mes grands-parents

A ma femme

A mes fils Philippe et Frédéric

A ma famille

A ma belle-famille

A Mr et Mme Pierre CHAUVEL

A tous mes amis

A notre Prédident de thèse

Professeur Maurice MONROZIES

Professeur d'Accouchement et d'Obstétricie sociale

Gynécologue accoucheur des Hôpitaux

A notre Jury de thèse

. Professeur Jean POULHES

Professeur de Clinique chirurgicale
et gynécologique
Chirurgien des Hôpitaux

. Professeur André PONTONNIER

Professeur de Clinique obstétricale
Gynécologue accoucheur des Hôpitaux

. Professeur Guy ESPAGNO

Professeur à titre personnel
Gynécologue accoucheur

. Professeur Jean BECUE

Maître de Conférence agrégé d'Anatomie
Médecin des Hôpitaux

. A tous nos maîtres de la faculté des des hôpitaux

80 à 85 % des femmes, lors de la ménopause, présentent un ensemble de manifestations relevant de la pathologie gynécologique et de la pathologie générale. Ces manifestations sont sévères dans 10 % des cas, et moyennes dans 30 % des cas.

Donc les troubles fonctionnels de la ménopause, par leur fréquence, font l'objet de nombreuses consultations et posent parfois par leur sévérité, de nombreux problèmes (BECLERE Cl.)

Etymologiquement, la ménopause est la cessation physiologique de la menstruation.

Ce phénomène survenant au cours de la vie féminine, assure la transition entre :

- La période d'activité génitale complète où s'épanouit la fonction de reproduction.
- Et, la période de senescence, au cours de laquelle la cessation de l'activité sexuelle, s'intègre dans le cadre d'un vieillissement général de l'organisme.

L'âge moyen de la ménopause est actuellement de 50 ans environ, (FROMMER D.J.) Il semble indépendant de l'âge de puberté, FRANCIS W.J.A., et du nombre de grossesses antérieures, (SOBERON J., CALDERON J., GOLDZIEHER J.) Il semble toutefois que mère et fille font habituellement la ménopause à un âge moyen voisin.

La ménopause, il vaudrait mieux parler de climatère, car les troubles s'étalent sur une période plus ou moins longue, pose au médecin un double problème :

- Un problème de physio-pathologie médicale, dont l'essentiel peut se résumer en une maladie de carence hormonale, dont l'intensité et la rapidité occasionnent des troubles plus ou moins importants.
- Un problème socio-psychologique. En effet, la prolongation de la durée moyenne de la vie amène à considérer la ménopause comme une tare sociale plaçant la femme pendant une période de près de 25 ans, en état d'insuffisance ovarienne (EWEN M.C.). De plus, une quantité croissante de femmes de cet âge ont une vie professionnelle active et les différents troubles sont cause d'absentéisme et d'incapacité de travail.

Le syndrome climatérique répond à l'involution gonadique liée à une diminution, puis à une disparition de la sensibilité des ovaires aux stimulines hypophysaires.

Les conséquences de ce déséquilibre hormonal sont doubles :

- En amont de la gonade, le retentissement hypophysaire se traduit par une hyperstimulinémie.
- En aval de l'ovaire, il existe des modifications de l'ensemble des récepteurs sexuels. Cette involution gonadique passe par différents stades au cours desquels les fonctions ovariennes disparaissent progressivement et successivement.

LA CONSEQUENCE EN EST L'INVOLUTION GENITALE.

I . DANS UN PREMIER STADE, ce sont l'ovulation et la fonction lutéale qui sont altérées.

En effet, histologiquement, on constate :

- Une diminution des follicules gamétogènes évolutifs, ce qui annonce une diminution des ovulations.
- L'augmentation des follicules involutifs qui sécrètent une quantité importante d'oestrogènes dans leurs thèques.
- Une augmentation des follicules rompus, sans métaplasie progestative.

La fonction noble de reproduction ne disparaît pas brusquement, et on note des lutéinisations irrégulières de follicules expliquant des cycles consécutifs après des épisodes d'aménorrhées transitoires.

La réaction pituitaire à l'altération de la fonction lutéale de l'ovaire, se fait dans le sens d'une augmentation de F.S.H. INTERMITTENTE, car la stimulation ovarienne qu'elle provoque, la freine provisoirement.

A un stade plus avancé, la fonction lutéale a complètement disparu, on se trouve alors en présence d'un syndrome hyperhormonal oestrogénique.

L'endomètre est soumis à une stimulation oestrogénique non contrebalancée par l'effet de maturation de la progestérone.

Les conséquences cliniques de ce déficit lutéal et du syndrome hyperhormonal oestrogénique sont polymorphes et peuvent soulever de nombreux problèmes de diagnostic. Il s'agit essentiellement de troubles des règles du type aménorrhées transitoires entrecoupées d'hémorragies utérines parfois dramatiques, qui soulèvent alors le problème des aménorrhées gravidiques et des métrorragies organiques.

A cette phase, le traitement requiert l'application, soit d'un progestatif au cours de la 2ème phase du cycle, soit d'un progestatif 20 jours par cycle dans les cas les plus hémorragiques, soit d'un oestro-progestatif cyclique du type classique ou du type séquentiel.

II . DANS UN DEUXIEME STADE, la fonction lutéale disparu définitivement, la sécrétion folliculinique a diminué à son tour, pour atteindre un taux insuffisant pour déclencher les règles.

C'est le stade d'AMENORRHEE DEFINITIVE réalisant la MENOPAUSE.

A ce moment :

- La carence lutéale est complète

Prégnandiol = traces

- La sécrétion oestrogénique est faible

+ Incapable de permettre la menstruation, mais encore suffisante pour assurer modérément la trophicité des récepteurs (autre que l'endomètre).

+ Incapable de freiner par "FEED-BACK" les centres cortico-hypothalamo-hypophysaires. Ce qui provoque une augmentation des stimulines PERMANENTE et IMPORTANTE.

Les désordres fonctionnels dûs à la baisse de l'activité ovarienne sont bien connus.

A - Le syndrome hypothalamique :

Il est dû, pour certains auteurs, FRANCHIMONT P., DENIS F., LEGROS J., à la libération hypophysaire entraînant une perturbation du système thermo-régulateur neuro-végétatif.

Le taux d'élimination quotidienne des gonadotrophines urinaires atteint 10 fois les taux constatés pendant la période d'activité génitale, (ALBERT A., MENDOZA D.) Cette hypersécrétion commence en réalité dix ans avant l'aménorrhée, (ADAMOPOULOS D.A., LORAIN J.A., GINSBURG JJ.)

Les dosages radio-immunologiques dissociés de F.S.H. et L.H. ont montré que l'augmentation porte plus sur F.S.H. que sur L.H. avec inversion de leur rapport, qui devient supérieur à 1. (ROSSELIN G., DOLAIS J., SAXENA B.B., DEMURA H., GANDY H.M., PETERSON R.E.)

Ce syndrome se caractérise par des effets neuro-végétatifs tels que :

- Les bouffées de chaleur sont le signe majeur associant, rougeur de la face et de la partie supérieure du tronc pendant quelques minutes, avec souvent, sensations de suffocation suivies de sueurs profuses. Elles sont nocturnes, diurnes ou les deux. Parfois elles sont subintrantes, d'autres fois ne se produisant que deux ou trois fois par jour. Les causes favorisantes sont diverses : émotions, repas, changements de température, surmenage ...

- Des perturbations vaso-motrices à type d'engourdissement des mains, des bras, de crampes ou de lourdeurs dans les jambes, de céphalées, de crises sudorales.

Des troubles du comportement psychologique avec des modifications de la libido en plus ou en moins, des perturbations de l'appétit (entraînant une obésité), de l'instabilité, de l'anxiété, des alternances dépressives et agressives.

Leur mécanisme est difficile à élucider, il est probable que le choc psycho-affectif déterminé par l'arrêt des règles, rappelant que les années passent, en est le facteur essentiel.(DUREAU F.)

- Un retentissement sur les autres états endocriniens. Les hyperthyroïdies sont fréquentes chez la femme ménopausée. Leur symptomatologie est émotionnelle et vaso-motrice.

Les hypothyroïdies sont plus rares.

Le diabète est deux fois plus fréquent chez la femme après la ménopause.

B - L'Involution de l'appareil génital

A l'arrêt de l'ovulation d'abord, puis de la menstruation, succède plus ou moins rapidement, l'apparition de troubles fonctionnels:

. 2 - Génitaux

A type de dyspareunies par sècheresse vaginale d'abord, puis par vaginite sénile, métrite sénile, prurit vulvaire.

C'est le syndrome de dystrophie par carence hormonale,(ROZENBAUM H., SHARMAN A.).

Les oestrogènes ont diminué progressivement jusqu'au taux qu'ils ont dans le sexe masculin, c'est-à-dire, 9 à 12 γ de phénolstéroïdes par 24 h.

. 2 - Généraux

Ce sont les manifestations ostéoporotiques,(ALBRIGHT F., SMITH P.H. RICHARDSON A.M., DAVIS E., LANZL L.H., COX A.B., FRANCHIMONT P., DENIS F., HARY M., MATEKOVITZ G.).

Ce sont les manifestations cardio-vasculaires (NOVAK E.R., WILLIAMS T.J., STAMLER J., BREST.M.M., TURNER J.D.).

. 3 - Dans le stade ultime de l'évolution gonadique, il y a tarissement complet de la sécrétion oestrogénique, entraînant une atrophie marquée des récepteurs génitaux et des perturbations métaboliques.

Il est donc de la plus de la plus haute importance, pour le médecin, de connaître ces symptômes, et de les corriger. Il existe plusieurs voies d'approche thérapeutique de ces troubles :

- Traiter le symptôme, par exemple analgésiques pour les céphalées, antihistaminiques pour le prurit, toniques pour les troubles circulatoires.
- Traiter le facteur cortical encéphalique, avec des tranquillisants et des anxiolytiques (DUREAU F., CROUFER F.)
Il faut signaler à ce sujet que, HUPPERMAN H.S., puis SHEFFREY J.B., WILSON T.A. et WALSH J.C., puis BLATT et coll. ont obtenu une amélioration des symptômes fonctionnels de la ménopause par l'utilisation de Placébos.
- Corriger le déséquilibre hormonal, c'est le traitement logique, car à visée pathogénique, de la ménopause.

On peut, en effet, en théorie, corriger le déséquilibre hormonal de deux façons :

A . Soit en freinant l'activité hypophyso-thalamique exagérée.

Deux moyens sont à notre disposition (hormis les oestrogènes que nous étudierons dans un deuxième temps).

- 1 - Les androgènes trouvent leur place à plusieurs titres (bien qu'il ne s'agisse pas d'une action substitutive), du fait de leur action freinatrice hypophysaire , qui, bien que située loin derrière celle des oestrogènes, potentialise leur action et apporte le bénéfice de doses moindres, du fait également de leur action tonique générale et anabolisante.
Mais, leurs inconvénients doivent être connus, surtout le risque de virilisation et une augmentation parfois gênante de la libido.
- 2 - Les freinateurs hypophysaires sont des "para-oestrogènes", c-à-d. des corps de structure chimique voisine ou apparentée à celle des oestrogènes de synthèse, mais dont l'activité oestrogénique est devenu négligeable, tandis que l'action hypophyso-freinatrice est conservée et même parfois augmentée.

Cette action peut s'exercer :

- Sur les centres nerveux et les voies de stimulation de la sécrétion gonadotrope hypophysaire.
- Sur la production ou la libération par l'hypophyse de cette sécrétion gonadotrope.

- Sur les récepteurs de cette hormone gonadotrope en inhibant par compétition son action.

Ces produits sont dépourvus d'effets secondaires désagréables et constituent une excellente thérapeutique du syndrome hypophyso-thalamique (UTIAN W.H.) Plusieurs préparations, à la disposition des médecins se proposent de réduire l'hyperactivité hypophysaire.

B . Soit en donnant des oestrogènes seuls ou associés.

L'oestrogénopause (KLOTZ H.P.) doit être compensée, car d'elle proviennent les différents troubles fonctionnels de la ménopause: les troubles humoraux (bilan azoté négatif, hypercholestérolémie, altération du métabolisme glucidique), les troubles métaboliques (ostéoporose, athéromatose), la libération de l'anté-hypophyse avec déséquilibre de la plupart de ces trophines.

De nombreuses études ont montré qu'à dose très faible, les oestrogènes augmentent la sécrétion des stimulines hypophysaires, mais qu'à dose moyenne ou forte, ils inhibent leur sécrétion. Mais on n'a pu trouver de parallélisme entre la sédation des signes cliniques et le taux des gonadotrophines totales (MILLET P., NETTER A. ROZENBAUM H., VIGNALOU J., LEMARCHAL A., PLOUIN S.).

D'après GREENBLATT "l'hypothalamus imprégné d'oestrogènes pendant des années réagit avec impétuosité à leur suppression".

Les oestrogènes, en maintenant un taux glycogénique suffisant, assurent au vagin la souplesse et l'épaisseur de ses parois. ABERTGEERTS J. a montré que sous leur influence, la peau garde plus longtemps son élasticité.

L'action sur l'anabolisme osseux, n'est pas moins intéressante, DAVIS E., LANZL L.H., COX A. et WALLACH, HENNEMAN ont constaté sur des femmes ostéoporotiques, la disparition des douleurs vertébrales et l'arrêt de la diminution de taille.

LOUYOT P. et GAUCHER A. ont mis en évidence l'efficacité du traitement oestrogénique sur la dystrophie osseuse.

La prévention des maladies cardio-vasculaires par les oestrogènes est un sujet de grande actualité. En effet, de nombreux auteurs ont constaté que les coronarites des femmes ménopausées non traitées atteignent les chiffres constatés chez l'homme. (PERNOF C., NOVAK E.R., WILLIAMS I.J.).

La critique majeure opposée à l'oestrogéno-thérapie est sa relation avec les cancers dits hormono-dépendants.

- Chez la femme, les taux d'oestrogènes sont maximaux entre 18 et 25 ans. C'est l'âge où les cancers génitaux et du sein sont statistiquement négligeables.
- Les statistiques sur la fréquence du cancer du sein sont identiques depuis 1930, date à laquelle les oestrogènes n'étaient pas entrés dans la thérapeutique.
- OSTERGAARD E. a observé des cancers chez des femmes ménopausées recevant une oestrogénothérapie massive.
- La fréquence des cancers génitaux et du sein semble au contraire diminuer chez les femmes recevant des oestrogènes. WALLACH et HENNEMAN chez 292 femmes ménopausées traitées par des oestrogènes pendant 5 ans ont constaté cette diminution de fréquence. PINCUS et GARCIA, TRAISSAC R., CHAUVERGNE J. et la statistique de H.P.LEIS à New York, montrent que la fréquence de ces cancers est inférieure chez les femmes traitées que dans une population témoin.
- Des travaux en cours insistent sur le rôle essentiel joué par la prolactine sur le développement des cancers génitaux et mammaires chez les femmes ménopausées. Les oestrogènes auraient un effet inhibiteur sur la prolactine et seraient de ce fait protecteurs.

Après un examen complet et un frottis vaginal de dépistage, il faut choisir un traitement approprié. Deux modalités nous sont offertes, soit une oestrogénothérapie systématique chez toutes les femmes lors de la ménopause (c'est la thèse de WILSON pour que les femmes soient "women for ever", soit une oestrogénothérapie lorsque des signes cliniques la justifient.

Si les troubles trophiques vaginaux sont prépondérants, on utilisera l'oestrogénothérapie locale par voie vaginale (CATTOOR J.P., CRABBE G., ENGELS JA.).

Dans les autres cas, on utilisera la voie générale avec les oestrogènes seuls ou associés :

- Soit sous la forme d'un traitement oestro-progestatif cyclique faiblement dosé, avec entretien artificiel du phénomène menstruel, comme le font de nombreux américains.

- Soit sous forme d'une association oestro-androgénique dont l'efficacité clinique est absolument remarquable, mais dont les inconvénients sont loin d'être toujours négligeables.

En effet, l'ovaire de femme ménopausée synthétise des androgènes (MATTINGLY R.F., HUANG W.Y.).

Les glandes surrénales en synthétisent également.

Les femmes ménopausées présentent donc un risque certain de virilisation à un degré plus ou moins important, surtout sur le système pileux et la voix. Ajouter des androgènes augmente certainement ce risque. Mais on peut se demander, si le virilisme n'est pas la conséquence de la disparition des oestrogènes qui ne contrebalançant plus l'action des androgènes.

- Soit sous forme d'oestrogènes seuls qu'ils soient naturels, sous forme libre ou sous forme d'ester, qu'ils soient de synthèse, que leur action soit brève ou retardée, mais toujours à doses suffisamment prudentes pour éviter des hémorragies parfois redoutables.

C'est une modalité nouvelle et originale d'oestrogénothérapie des troubles fonctionnels de la ménopause, que propose la firme SCHERING, avec une préparation de nom de code SH 70833 D.

C'est une oestrogénothérapie nouvelle, équilibrée, grâce à l'action d'un dérivé injectable de l'oestrogène naturel le plus actif, l'oestradiol, sous forme d'ester, avec un 17 cétostéroïde de la catégorie des précurseurs métaboliques, dont le rôle dans la physiologie endocrinienne se révèle de plus en plus important.

I - MODALITES DE L'EXPERIMENTATION

A - LES MALADES

Cette étude a porté sur cinquante malades.

- Pré-ménopause	7 cas
- Ménopause confirmée spontanée	20 cas
- Ménopause après castration	23 cas
	50 cas

La plus jeune des malades traitées a trente ans, et la plus âgée a soixante quatre ans.

La répartition selon l'âge est la suivante :

- Avant 40 ans	4
- de 40 à 45 ans	9
- de 45 à 50 ans	17
- après 50 ans	20

La plupart des malades avaient reçu un traitement antérieur

- sans traitement antérieur	12
- avec traitement antérieur	38

Ces traitements sont très divers.

- 12 avaient reçu un traitement oestrogénique pur.
 - + 3 du dienestrol
 - + 7 des oestrogènes conjugués équins
 - + 2 des oestrogènes à effet retard.
- 16 avaient reçu des traitements hormonaux associés, oestro-androgéniques (Androtardyl-Œstradiol, Testostérone-Folliculine), oestro-progestatifs, ou triples (Trioestrine).
- 10 avaient reçu des traitements non hormonaux. Il s'agissait de β alanine, de tranquillisants, de sédatifs, d'anti-dépresseurs.

Dans 25 cas, ces traitements avaient donné de bons résultats, dans les autres cas, les symptômes étaient restés inchangés.

Au début du traitement, 7 malades avaient encore des hémorragies, le plus souvent irrégulières.

Chez toutes les malades, une cytologie vaginale a été faite avant le traitement et en cours de traitement, à des dates variables.

Nous avons surveillé attentivement la survenue de troubles d'intolérance locale ou générale,

- liés aux oestrogènes : intolérance hépato-digestive, métrorragies, tension mammaire, augmentation de poids.
- liés aux androgènes : apparition d'une pilosité (notamment de duvet labial), de modification de la voix, d'acné, d'excitation psychique.

B - LES INDICATIONS

La liste des troubles dont se plaignent les femmes ménopausées est longue. KAUFMAN (S.A.) en cite 46.

Nous nous sommes surtout attachés à l'action du produit sur les troubles suivants :

- Troubles vaso-moteurs
 - . Bouffées de chaleur et crises sudorales.
 Toutes nos malades en présentaient à des degrés divers.
- Troubles de dystonie neuro-végétative
 - . Les céphalées, les troubles angineux, les troubles circulatoires, fréquemment retrouvés, ont retenu toute notre attention.
- Troubles de l'équilibre nerveux
 - . Les insomnies et les états dépressifs ont été le plus souvent mis en cause.
- Troubles locaux dont la composante organique n'est pas toujours facile à préciser, se sont le plus souvent manifestés, fonctionnellement, par de la dyspareunie.

C - LE PRODUIT

Le SH 833 se présente en ampoules pour la voie intra-musculaire, renfermant dans un millilitre de solution huileuse (benzoate de benzyle et huile de ricin)

- 4 mg de valérianate d'oestradiol
- 200 mg d'oénoanthate de déhydro-épi-androstérone

Le valérianate d'oestradiol est utilisé cliniquement depuis de longues années. Il a fait ses preuves aussi bien en gynécologie, dans la thérapeutique des aménorrhées et de l'hypoplasie utérine, qu'en obstétrique dans le cadre d'une thérapeutique protectrice de la grossesse et dans le traitement des troubles de la ménopause en tant qu'élément oestrogène d'une association oestro-androgénique naguère classique.

Obtenu par synthèse, le valérianate d'oestradiol est la forme estérifiée du représentant le plus actif des stéroïdes oestrogènes naturels.

NOUS AVONS DONC CHERCHE A VOIR SI LA SUBSTITUTION DANS UNE ASSOCIATION HORMONALE D'UN DERIVE DE LA D.H.E.A. A UN DERIVE DE LA TESTOSTERONE DONNAIT AU PRODUIT UNE ACTION THERAPEUTIQUE SUPERIEURE ET NE S'ACCOMPAGNAIT D'AUCUN SIGNE DE VIRILISATION.

PHARMACOLOGIE

Le valérianate d'oestradiol s'est avéré un oestrogène puissant chez le rat par voie sous-cutanée. Dans l'épreuve d'ALLEN DOISY, il est aussi actif que l'oestradiol libre, mais possède en application parentérale un effet plus prolongé. Il a une durée d'action d'environ 3 semaines. Il possède une intense action en retour négative (anti-gonadotrope) au niveau hypothalamique.

L'oénoanthate de D.H.E.A. est une forme estérifiée qui permet l'utilisation de la D.H.E.A., stéroïde naturel connu de longue date en biochimie pour son rôle d'intermédiaire métabolique, dans la bio-synthèse des oestrogènes, et dans le catabolisme des androgènes et des corticoïdes surrénaliens.

Il appartient chimiquement à la classe des 17 céto-stéroïdes, dont presque aucun représentant n'avait été utilisé jusqu'ici en thérapeutique.

Son étude sur le rat n'a montré, ni action gestagène, ni action oestrogène, ni action anti-oestrogène, mais une action androgène 300 fois plus faible que celle du propionate de testostérone.

Il n'a pas été constaté non plus d'action en retour négative inhibant la sécrétion gonadotrope.

Le plasma renferme la D.H.E.A. sous forme de sulfate, OERTEL, HEINEN et RINDT ont pu montrer que les taux plasmatiques de la D.H.E.A. sont diminués à l'époque du retour d'âge.

OERTEL, par application à des femmes ménopausées, a montré que les taux sanguins et urinaires (fractions II et III des 17 céto-stéroïdes) de D.H.E.A. et de ses métabolites étaient augmentés. Il y a aussi une augmentation des taux urinaires absolus d'androgènes et d'oestrogènes sans modification essentielle de leur rapport.

PHARMACOCINETIQUE

Chez l'être humain, après application de 4 mg de valérianate d'oestradiol au tritium et de 200 mg d'oenanthate de D.H.E.A. au C 14, le taux maximum de H 3 est atteint dans le sang 2 jours après l'injection, avec 2,4 mcg/ 100 ml. Le 6 ème jour, il a déjà baissé de moitié.

Le taux de C 14 n'atteint son maximum qu'au 4 ème jour après l'injection avec 86 mcg/ 100 ml et se réduit de moitié le 10 ème jour.



86 % de la radio-activité sous forme d'H₃ sont excrétés en 20 jours dans l'urine et les matières fécales.

91 % de la radio-activité sous forme de C 14 le sont en 30 jours.

POSOLOGIE et DUREE

Le produit a été administré par voie injectable. En règle générale à raison d'une injection intra-musculaire par mois. Les écarts variant entre 2 semaines au minimum & 6 semaines au maximum. La durée du traitement a été très variable, allant de 4 mois au minimum à plus de 30 mois dans une observation. La répartition s'établit ainsi :

4 mois	3 cas
5 mois	4 cas
6 mois	2 cas
7 mois	3 cas
10 mois	3 cas
14 mois	4 cas
17 mois	9 cas
18 mois	10 cas
19 mois	5 cas
21 mois	1 cas
22 mois	2 cas
27 mois	1 cas
29 mois	2 cas
31 mois	1 cas

Soit 760 mois de traitement.

Les malades sont revues au bout de 2 mois (dans 62 % des cas) ou de 3 mois (dans 36 % des cas), une fois 5 mois, puis tous les 5/6 mois suivant leurs possibilités.

II - RESULTATS

A - CRITERES DE COTATION

Toutes les malades présentaient des bouffées de chaleur et des crises sudorales. Nous leur avons demandé de surveiller et de noter leur fréquence et leur intensité avant et sous traitement. De même, pour les autres troubles figurant au chapitre "indications".

Nous avons catégorisé les résultats en bon, moyen, nul.

- Le résultat sera dit bon, s'il y a disparition du trouble.
- Le résultat sera dit moyen, s'il y a atténuation, mais non disparition du trouble.
- Le résultat sera dit nul, s'il est sans action sur le trouble.

B - RESULTATS GLOBAUX

- Début de l'action

Le traitement a commencé à agir en :

2 jours dans 20 cas, soit 40 %

3 jours dans 5 cas, soit 10 %

4 jours dans 14 cas, soit 28 %

en plus de 4 jours dans 11 cas, soit 22 %, sans dépasser 6 jours.

- Durée de l'action

La durée d'action moyenne a été de 4 semaines. Dans 2 cas, les injections ont dû être pratiquées tous les 15 jours. Dans 3 cas, toutes les 6 semaines.

- Résultats selon les malades

En fin de traitement, nous avons demandé aux malades leur propre avis sur les résultats du SH 833, sur les symptômes dont elles souffraient, en les classant en bon, douteux, mauvais et non évaluable.

Ceci nous a donné les résultats suivants :

- Bon	41 cas	soit	82 %
- Douteux	3 cas	soit	6 %
- Mauvais	2 cas	soit	4 %
- Non évaluable	4 cas	soit	8 %

Nous avons mis dans les cas non évaluables, les 4 arrêts pour intolérance que nous étudierons plus loin. En effet, le résultat sur les troubles fonctionnels n'a pu être classé dans l'un des 3 autres groupes, par suite du peu de durée des traitements.

C - RESULTATS EN FONCTION DES SYMPTOMES

1 - Les bouffées de chaleur

Ce symptôme était rencontré chez toutes les malades. Elles ont disparu dans 43 cas, soit 86 %. Elles ont été atténuées chez 5 malades, soit 10 % des cas. Elles ont persisté chez 2 malades, soit 4 % des cas.

2 - Crises sudorales

Ce symptôme était rencontré chez toutes les malades.

+ Bons résultats :	41 cas	soit	82 %
+ Résultats moyens :	7 cas	soit	14 %
+ Résultats nuls :	2 cas	soit	4 %

3 - Céphalées

Ce symptôme était rencontré avant traitement chez 39 malades

+ Bons résultats :	26 cas
+ Résultats moyens :	7 cas
+ Résultats nuls :	6 cas

4 - Insomnies

Ce symptôme était rencontré avant traitement chez 34 malades

+ Bons résultats :	21 cas
+ Résultats moyens :	10 cas
+ Résultats nuls :	3 cas

5 - Etats dépressifs

Ce symptôme était rencontré avant traitement chez 29 malades

+ Bons résultats :	17 cas
+ Résultats moyens :	9 cas
+ Résultats nuls :	3 cas

6 - Action sur les troubles trophiques

L'action du composant oestrogénique du SH 833 est particulièrement nette.

Les malades se plaignant de sécheresse vaginale, se caractérisant fonctionnellement par de la dyspareunie, faisant partie du syndrome de dystrophie par carence hormonale, ont subi systématiquement des frottis de départ avant tout traitement, puis un certain nombre d'examens de contrôle à des intervalles variables sous SH 833 (KAUFMAN S.A.).

Tous les cas étudiés montrent que le frottis de départ avait un indice de maturation moyen de (35 - 50 - 15) et sous l'effet du traitement il se déplaçait vers la gauche avec comme moyenne (60 - 35 - 5).

Donc il apparaît sous traitement une modification dans le sens d'un retour à l'aspect fonctionnel avec augmentation du nombre de cellules superficielles et une diminution très nette des cellules basales (parfois même disparition).

De plus, une régression des manifestations infectieuses locales, avec retour à une flore normale a été constatée.

Du point de vue clinique, une réhumidification du vagin a été souvent mise en évidence.

Sans vouloir nous étendre, nous citerons deux observations ayant donné des résultats classés BONS et NULS.

OBSERVATION de Mme SZPI... Isabelle, âgée de 55 ans.

Malade normalement réglée à l'âge de 13 ans, mariée à 23 ans, elle a eu 3 enfants.

Elle mesure 1,65 m et pèse 89 kg.

Elle a été ménopausée spontanément 5 années auparavant.

Elle consulte le 20.03.73 pour des bouffées de chaleur fréquentes, intenses, nocturnes et diurnes, associées à des crises sudorales, des insomnies occasionnelles, des sensations dépressives et des troubles circulatoires (à type de lourdeur des jambes).

Sa voix est normale. Il existe une pilosité labiale, relativement marquée, la libido est légèrement diminuée, mais il existe une dyspareunie d'intensité moyenne.

La tension artérielle est de 16/9

Les examens gynécologique et colposcopique sont normaux. Le frottis n'est pas pathologique mais l'indice de maturation est à (++, +++, +++).

Cette malade a déjà été traitée avec la Trioestrine et également par les barbituriques pour lutter contre ses insomnies. Ces traitements avaient été suivis d'une amélioration des différents symptômes.

Nous lui avons prescrit SH 833 en lui demandant de revenir nous voir 3 mois après, puis tous les 6 mois, pour un contrôle de son état gynécologique. Nous lui avons également demandé de noter avec soin l'apparition et la fréquence des différents troubles dont elle se plaignait.

Elle revient à la consultation 3 mois après, les bouffées de chaleur, les crises sudorales, les insomnies sont absentes. Les tendances dépressives sont nettement diminuées. Il persiste les troubles circulatoires. La voix est normale, la pilosité labiale semble avoir régressée. La tension artérielle est à 15/8, son poids est de 89 kg.

Le début d'entrée en action du médicament a été de 4 jours après l'injection.

La durée d'action du médicament a été de 4 semaines.

Elle n'a pas présenté de troubles hépato-digestifs, pas d'hémorragies de rupture, pas de tension mammaire.

6 mois après, elle revient à la consultation, enchantée, avec une absence totale de bouffées de chaleur, de crises sudorales, d'insomnies, de troubles circulatoires, de tendances dépressives.

La tension artérielle est à 14/8. Le poids est à 87 kg.

Le duvet labial a disparu, la voix est normale, la libido n'a pas bougé.

Le frottis montre une apparence fonctionnelle avec un indice de maturation à (++++, +++, +).

Pour mémoire : la cotation + exceptionnel

++ rare

+++ nombreux

++++ très nombreux

(cell.superf., cell.inter., cell.basal)

CONCLUSION

Donc excellent résultat chez cette malade. Le traitement a apporté une amélioration jusqu'à la disparition de tous les troubles fonctionnels de la ménopause.

La pilosité anormale a disparu.

La tolérance locale a été très bonne, et nous n'avons pas noté d'effets secondaires.

OBSERVATION de Mme CLAV... âgée de 49 ans.

Malade normalement réglée à l'âge de 12 ans. Mariée à 21 ans, elle a eu 2 enfants.

Elle est toujours réglée, mais de façon irrégulière depuis 1 an.

Elle consulte le 19.12.1972 pour des bouffées de chaleur et des crises sudorales occasionnelles, irrégulières, mais surtout des insomnies fréquentes et des céphalées fortes de type migraineux.

L'examen gynécologique est normal.

L'examen colposcopique met en évidence un ectropion péri-orificiel de la taille d'une pièce de 1 Fr.

Le frottis n'est pas pathologique, l'indice de maturation est bon.

La tension artérielle est à 14/9. Son poids de 60 kg.

On lui prescrit SH 833 et on lui demande de revenir à la consultation 3 mois après.

Elle consulte le 8.04.1973. Les signes fonctionnels dont elle se plaignait sont identiques et la malade demande à changer de traitement.

CONCLUSION

Inefficacité du traitement dans ce syndrome pré-ménopausique sans arrêt des règles.

COMMENTAIRES DES RESULTATS

- Les 2 échecs de cette thérapeutique sur les troubles fonctionnels de la ménopause se retrouvent dans le sous-groupe des malades en pré-ménopause.

- Les 4 cas d'arrêt pour intolérance se retrouvent :

- + 2 dans le sous-groupe des ménopauses chirurgicales
- + 1 dans le sous-groupe des pré-ménopauses
- + 1 dans le sous-groupe des ménopauses spontanées.

- Les meilleurs résultats de cette expérimentation se retrouvent dans le sous-groupe des cas de ménopauses artificielles, puis dans celui des cas avec ménopauses spontanées.

- En ce qui concerne le traitement des troubles pré-ménopausiques par cette nouvelle association hormonale, il semble, bien que l'échantillon soit petit, que les résultats sont moins intéressants. Sur 7 malades, nous avons eu 2 échecs et 1 arrêt pour intolérance.

Ceci est logique, car la quantité d'oestrogènes nécessaire à chaque cas particulier est difficile à déterminer. Il faudrait pour cela connaître avec exactitude le degré d'oestrogénie de chaque patiente.

A cette période (pré-ménopause), la sécrétion oestrogénique est continue, mais avec des variations. Par exemple, la diminution brusque de cette sécrétion par maturation d'un follicule suivie d'atrésie, provoque une hémorragie de privation avec libération de l'hypophyse qui secrète F.S.H. et suivant la sensibilité du système vaso-moteur, l'apparition de bouffées de chaleur.

La sécrétion d'oestrogènes étant continue, il semble plus logique de donner un traitement soit oestro-progestatif (classique ou séquentiel), soit un progestatif, ceci étant encore plus physiologique.

- Toutefois, chez les 4 autres patientes, les résultats ont été

- + 3 fois bons, sans effets secondaires
- + 1 fois douteux avec atténuation de certains signes.

...

Ceci nous amène à envisager la tolérance du produit. La tolérance locale aux injections mensuelles d'une part, la tolérance générale (T.A., poids...) la tolérance aux oestrogènes, la tolérance aux androgènes d'autre part.

III - TOLERANCE

Dans 39 observations, la tolérance a été parfaite et aucun effet secondaire n'a été retrouvé.

C'est seulement dans 11 observations que de tels éléments ont été retrouvés.

Cette proportion (22 %) est faible d'autant plus que dans 7 cas (14 %) ils ont été mineurs. Par contre, dans 4 cas (8 %), ils ont nécessité un arrêt prématuré de la thérapeutique.

On peut donc dire, que la tolérance a été :

TRES BONNE	78 % des cas
BONNE	14 % des cas
MAUVAISE	8 % des cas.

Sur le plan local, le produit a été très bien toléré (dans 100 % des cas).

Sur le plan général, il ne semble pas y avoir :

- d'effets sur la tension artérielle. La maxima et la minima ont été notées avant le traitement, et au cours de chacune des consultations. Aucune variation n'excédant 1,5 point n'a été notée.

- d'effets sur le poids. Des variations de 1 à 3 kg ont été retrouvés chez 9 malades ; mais il est difficile de trouver un rapport entre le traitement appliqué et ce petit gain de poids.

Nous avons surveillé avec plus d'attention la survenue de troubles d'intolérance liés soit aux oestrogènes, soit aux androgènes.

1 - Aux oestrogènes

+ Dans 1 observation, on trouve l'apparition de nausées associées à des céphalées, mais dont l'intensité faible est jugée par la malade compatible avec la continuité de la thérapeutique.

+ Dans 4 observations, on note la survenue d'hémorragies de rupture. (Dans 2 cas, chez des malades ménopausées, et dans 2 cas en pré-ménopause.

Ces hémorragies de rupture, dans les 2 cas de malades en pré-ménopause, ont été régulières tous les mois, 15 à 20 jours après l'injection du médicament et de volume comparable à celui des règles normales.

Dans les 2 autres cas, elles ont été irrégulières (pas chaque mois), et de faible abondance.

Les malades, ayant été prévenues de cette possibilité, n'en ont pas été étonnées. Et ce phénomène n'a jamais nécessité d'interruption de la thérapeutique.

Il s'agit vraisemblablement de patientes dont la charge oestrogénique était au départ de bonne qualité. Ce sont des menstruations par privation oestrogénique.

+ Dans 7 observations, on note la survenue ou la persistance de tension mammaire, dans 2 cas, obligeant ^à un arrêt de la thérapeutique, dans 5 cas, compatible avec la poursuite du traitement.

- Dans 1 cas, associée à des nausées et des céphalées (Cf. ci-dessus)
- Dans 2 cas, associée à des hémorragies de rupture (Cf. ci-dessus)
- Dans 2 cas, isolée.

Nous prendrons pour exemple :

l'OBSERVATION de Mme PUY... Nadine, âgée de 59 ans.

Elle est venue à la consultation le 16.01.1973 pour troubles fonctionnels de la ménopause.

Elle est ménopausée (spontanément) depuis 2 ans et a déjà été traitée par des oestrogènes conjugués équin qui avaient amené une amélioration.

A l'interrogatoire, cette malade signale l'existence de bouffées de chaleur, de crises sudorales fréquentes, intenses, nocturnes et diurnes. Il s'y associe des insomnies, des céphalées d'intensité moyenne de type migraineux. Elle considère que sa libido est diminuée et accuse une dyspareunie légère.

Son poids est de 48 kg, sa tension artérielle 14/8.

Une cytologie vaginale de départ montre : cell. sup. ++, cell.int.+++, cell.basales +++.

Elle est traitée par SH 833 pendant 15 mois. La tolérance locale est bonne. Elle est revue le 3ème mois, puis le 7ème, puis le 15 ème.

Les bouffées de chaleur et les crises sudorales sont absentes, les céphalées sont peu fréquentes et peu intenses, associées à des nausées. A son avis, la libido n'a pas changé. La dyspareunie s'est nettement améliorée. Elle a présenté des hémorragies de rupture tous les mois ; 15 à 20 jours après l'injection de SH 833, et de volume qu'elle a comparé à des règles normales.

Sa tension artérielle est de 14/8, son poids de 48 kg.

Le frottis vaginal a une apparence de 20ème jour, avec cell.sup. +++, cell.int.++, cell.basales +.

Malgré les nausées, les céphalées et le retour de ces hémorragies, (dont elle avait perdu l'habitude), cette malade a trouvé que le résultat de cette nouvelle thérapeutique a été bon.

2 - Aux androgènes

Nous n'avons pas noté d'action sur la libido, pas de modification du clitoris, le timbre de la voix n'a jamais changé.

Au sujet de la pilosité, nous avons noté des actions opposées.

- Avant tout traitement, 8 de nos malades avaient une pilosité anormale. Sans appliquer de traitement spécifique, elle a rétrocedé dans 2 cas (dont celui de Mme SZPI... cf. ci-dessus) et ne s'est pas modifiée dans 6 cas.

- Cependant dans 2 cas, chez des femmes ne présentant pas de pilosité anormale avant traitement, une hyperpilosité nous a contraints à arrêter l'expérience.

On sait par expérience (SCHARFF), qu'à l'époque du retour d'âge, peuvent apparaître spontanément non seulement une augmentation de la pilosité du visage, mais aussi, une tonalité plus grave de la voix. Ceci est encore plus net chez les brunes.

Ce même auteur a montré que c'était plutôt une coïncidence chronologique entre les signes de virilisation spontanée et l'application du produit. Il a même montré que ces cas pouvaient rétroceder sous l'influence du traitement par SH 833.

Nous n'avons pas osé reprendre l'expérience de SCHARFF, et nous avons arrêté la thérapeutique.

Comme nous l'avons déjà dit, 4 traitements ont été arrêtés avant leur terme :

- 2 fois pour des malades ayant eu une ménopause chirurgicale (1 cas d'hyperpilosité et 1 cas de congestion mammaire insupportable).

- 1 fois pour des femmes en pré-ménopause (et ce pour congestion mammaire).

- 1 fois pour une malade ayant eu une ménopause spontanée (1 cas d'hyperpilosité).

Il nous semble intéressant de reprendre les observations de ces 4 malades, en les classant en 2 groupes :

- Le 1er groupe d'arrêt prématuré du traitement répond à des troubles liés à la composition androgénique du produit.

- Le 2ème groupe répond à des troubles liés à la composante oestrogénique du SH 833.

OBSERVATION de Mme LEY... Annie, âgée de 49 ans.

Cette malade vient à la consultation le 9.12.1972 se plaignant de troubles fonctionnels après hystérectomie pour fibrome en 1968.

Elle a déjà été traitée pour cela par des associations hormonales triples, puis par des oestrogènes injectables, puis par des oestrogènes conjugués équins.

Les résultats de ces différentes thérapeutiques ont été variables. Amélioration le plus souvent.

Dans ses antécédents, on ne trouve rien de particulier.

A l'interrogatoire, on note que les bouffées de chaleur et les crises sudorales sont fréquentes, nocturnes et diurnes. Les tendances dépressives, associées à des céphalées de moyenne intensité, sont également fréquentes.

Sa voix est normale. La pilosité du visage est absente, la libido est diminuée.

La tension artérielle est à 15/8. Son poids est de 58 kg.

L'examen gynécologique est normal, le frottis n'est pas pathologique, l'indice de maturation est dévié à droite.

Nous lui prescrivons SH 833 et lui demandons de revenir à la consultation après 3 mois.

Elle revient en février 1973 avec un amendement complet de tous les signes fonctionnels. Le début de l'action a eu lieu trois jours après l'injection, sa durée a été de 4 semaines.

Sa tension artérielle n'a pas bougé. Son poids a diminué, et est de 56 kg.

A l'examen, nous constatons l'apparition d'un duvet labial (absent avant le traitement). Par ailleurs, l'examen gynécologique est normal.

Nous lui demandons de continuer la thérapeutique pendant encore 3 mois, et de revenir à la consultation.

Fin mai 1973, nous la revoyons, sans signes fonctionnels, mais le duvet labial est plus marqué, une pilosité est apparue au niveau du menton mais elle est moins visible.

Les constantes sont par ailleurs normales, il n'y a pas de modification de la libido, pas d'acné, la voix ne s'est pas modifiée, le clitoris non plus.

Nous n'avons pas osé poursuivre la thérapeutique, et nous n'avons pas revu la malade depuis. Nous ne savons donc pas si l'hyperpilosité a augmenté ou diminué à l'arrêt du traitement.

OBSERVATION DE Mme TOM... Thérèse, âgée de 55 ans

Cette malade vient à la consultation le 16.04.1973, se plaignant de bouffées de chaleur et de crises sudorales très fréquentes, accompagnées de céphalées, de palpitations et d'angoisses, suite à sa ménopause survenue spontanément 5 années avant.

Dans ses antécédents, on ne trouve rien de particulier.

Antérieurement, elle avait déjà suivi des traitements pour ses différents troubles, une fois à base d'oestrogènes conjugués équins, une fois à base de freinateurs hypothalamo-hypophysaires. Ils avaient donné de bons résultats.

Elle ne présentait aucun signe de la série androgénique, les examens gynécologique & colposcopique, étaient normaux. La cytologie vaginale était caractéristique de la ménopause.

Nous lui prescrivons un traitement au SH 833 à la dose d'une injection intra-musculaire par mois.

Elle revient à la consultation en septembre 1973 (5 mois après), avec des signes fonctionnels absents, mais avec une pilosité labiale et mentonnière importante chez une malade brune au teint mat.

Devant le retentissement psychique sur le comportement de la malade, nous la montrons aux dermatologues (clinique dermatologique Pr A.BAZEX) pour avoir leur avis sur le rattachement possible ou non de l'hyperpilosité au produit, et pour un traitement épilatoire nécessaire.

Bien que leur réponse ne mette absolument pas en cause le SH 833, et sa composante oenanthate de D H E A, nous n'avons pas osé poursuivre plus longtemps le traitement.

CONCLUSION de ces deux observations :

Les signes fonctionnels de la ménopause ont été amendés totalement, mais devant une hyperpilosité, nous avons arrêté la thérapeutique. Il nous a été impossible d'affirmer que le phénomène d'hyperpilosité était attribuable au produit. Nous rappelons que chez 8 malades, une pilosité anormale avant traitement a rétrocedé dans 2 cas, et ne s'est pas modifiée dans 6 cas sous l'effet du traitement.

Les 2 cas d'arrêt pour troubles liés à la composante oestrogénique du produit en expérimentation, sont des observations de courte durée (4 mois) chez une malade en période pré-ménopausique et chez une malade ayant subi une hystérectomie totale.

OBSERVATION de Mme LAH... Françoise, âgée de 47 ans

Cette malade vient à la consultation le 20.12.1972, se plaignant de bouffées de chaleur et de crises sudorales occasionnelles, associées à des insomnies fréquentes, des céphalées fortes de type migraineux.

Ces troubles existent depuis 3 ans et elle n'a jamais suivi de traitement antérieur. Elle est toujours réglée, mais depuis 3 ans de façon irrégulière.

Ses antécédents ne révèlent rien de particulier.

Sa tension artérielle est à 12/7, elle pèse 53 kg.

Les examens gynécologique et colposcopique sont normaux. La cytologie vaginale est à (+++, ++, ++). Nous prescrivons SH 833 en recommandant à la malade de surveiller attentivement la fréquence et la durée de ses troubles, la durée d'action du traitement, le temps de latence entre l'injection et les premiers effets.

Elle revient à la consultation fin avril.

Le résultat sur les signes fonctionnels est bon. Les bouffées de chaleur et les crises sudorales sont absentes, les céphalées de fortes sont devenues moyennes, la tension n'a pas bougé, le poids non plus.

Il n'y a pas eu d'effets secondaires de la série androgène.

Par contre, il y a eu des hémorragies de rupture chaque mois, du volume des règles normales, apparaissant 20 jours après l'injection.

En plus, une tension très douloureuse des seins est survenue. La malade ne l'a accepté que 4 mois, ce qui nous a amené à arrêter prématurément la thérapeutique.

La cytologie vaginale s'est déplacée encore plus vers la gauche, dans son indice de maturation avec (+++, +++, 0).

OBSERVATION de Mme MOUI... Hilda, âgée de 41 ans.

Cette malade vient à la consultation le 17.04.1973 pour des bouffées de chaleur, des crises sudorales fréquentes, associées à des insomnies, suite à une hystérectomie totale pour épithélioma du col in situ en 1963.

Elle a déjà été traitée pour ces troubles fonctionnels par des associations hormonales triples, à effet retard. Le dernier traitement a eu lieu le mois précédant sa venue. Le résultat avait été bon.

A l'examen, on note une pilosité blonde assez marquée au niveau de la lèvre supérieure et du sous-menton. La voix n'est pas modifiée. Il n'y a pas d'acné, la libido est inchangée.

L'examen gynécologique est normal, le frottis n'est pas pathologique et montre une bonne maturation cellulaire.

Nous lui prescrivons SH 833, une injection intra-musculaire par mois.

Elle revient en août 1973. Ses signes fonctionnels sont absents. La pilosité n'a pas changé. La survenue d'une tension insupportable des seins oblige à cesser la thérapeutique.

CONCLUSION de ces 2 observations :

Là encore, les résultats sur les signes fonctionnels de la ménopause ont été bons. L'apparition d'une congestion mammaire insupportable (en rapport avec l'hyperoestrogénie, avec cytologie vaginale de type hyper-folliculinique) nous a obligé à interrompre le traitement prématurément.

IV CONCLUSION

Nous avons utilisé le SH 70833 D qui est une association d'oenanthate de dehydro-épi-androstérone et de valérianate d'oestradiol, dans le traitement des troubles fonctionnels de la ménopause.

Le schéma thérapeutique a été d'une injection intra-musculaire en moyenne, par mois, avec des variations de 2 à 6 semaines.

50 malades ont été traitées pendant un temps variant de 4 à 31 mois, pour une durée totale d'administration de 760 mois.

Les indications de ce produit sont les troubles fonctionnels de la ménopause, avec au premier plan les bouffées de chaleur. Viennent ensuite les différents signes associés : crises sudorales, états dépressifs, céphalées.

L'amélioration de ces signes chez les malades traitées a été très nette. Les meilleurs résultats sont obtenus chez les malades ayant eu une ménopause par castration chirurgicale ou spontanée. Ils sont inférieurs dans le traitement de ces troubles dans la période pré-ménopausique.

La tolérance a été très satisfaisante dans 92 % des cas. Les phénomènes androgéniques cités semblent relever d'une coïncidence chronologique fortuite entre une virilisation spontanée et l'application du traitement.

Le SH 70833 D représente donc un excellent moyen thérapeutique contre les troubles fonctionnels de la ménopause. Son efficacité et sa bonne tolérance placent ce médicament à un niveau très favorable dans la hiérarchie de cette pharmacopée.

Vu le Président de thèse

Pr.M.MONROZIES

Vu et permis d'imprimer
Le président de l'Université
L.LARENG

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ADAMOPOULOS (D.A.), LORAINÉ (J.A.), DOVE (G.A.) :
Endocrinological studies in women approaching the menopause.
J.Obst.Gyn.Brit.Cmwlth, 78, 62-79 ; 1971.

- 2 - ADAMOPOULOS (D.A.), LORAINÉ (J.A.), GINSBURG (J.) :
Endocrinological findings in two patients with premature ovarian failure.
Lancet, I , 161-164 ; 1971.

- 3 - AERTGEERTS (J.) :
Influence d'un traitement oestrogène sur la peau des femmes ménopausées ou castrées.
Bruxelles Méd. n° 3, 215 ; 1972

- 4 - ALBEAUX-FERNET (M.) :
Ménopause et sénescence.
Gaz. Méd. France, 69, 1657-1664 ; 1962

- 5 - ALBEAUX-FERNET (M.) :
Le traitement de la ménopause.
Cah.Méd. COLL, 3, 278-284 ; 1962.

- 6 - ALBEAUX-FERNET (M.), BELLOT (L.), CANET (L.), DERIBREUX (J.)
GELINET (M.), ROMANI (J.D.) :
L'oestrogénothérapie prolongée et systématique chez les femmes ménopausées.
Année Endocr. 18, 157-164 ; 1966.

- 7 - ALBERT (A.), MENDOZA (D.) :
Daily fluctuation in excretion of follicle stimulating and luteinizing hormones by a post menopausal woman.
J.Clin.Endocr.Métabol. 371-373 ; 1966

- 8 - ALBRIGHT (F.) BLOOMBERG (E.) and SMITH (P.H.) :
Postmenopausal osteoporosis
T.A.A.P., 55 , 298 ; 1940.

- 9 - ALBRIGHT (F.), SMITH (P.H.), RICHARDSON (A.M.) :
Post menopausal osteoprosis ; its clinical features
J.A.M.A., 116, 2165 ; 1941.

- 10 - ANDREWS (W.C.) :
Estrogens and endometrial carcinoma
Obstet.Gynec. Survey, 16, 747 ; 1961.

- 11 - ARTNER (J.) :
Ostrogentherapie im klimaterium
Wein. Med.Wschr. 40, 559 ; 1972.

- 12 - AUBERTIN (E.) :
Les troubles métaboliques de la ménopause
J.Méd. Bordeaux , 140, n° 3, 545-553, 1963.

- 13 - BAKKE (J.L.) :
A teaching device to assist active therapeutic
intervention in the menopause
West J.Surg., 71, 241-245 ; 1963.

- 14 - BAKKE (J.L.) :
A double blind study of a progestin-estrogen combination
in the management of the menopause
Pacif. Med. and Surg., 73 , 200-205 ; 1965.

- 15 - BARLOW (J.J.), EMERSON (K.), SAXENA (B.) :
Estradiol production after ovariectomy for carcinoma of breast :
relevance to treatment of menopausal women
New Engl. J.Med.280, 633-637 ; 1969.

- 16 - BARLOW (J.J.) :
Adrenocortical influences of estrogen metabolism in normal females
J. Clin. Endocr. 24, 586-596 ; 1964.

- 17 - BECLERE (Cl.) :
Les troubles fonctionnels en gynécologie après la ménopause
Rev.Méd. 337-348 ; 1962.

- 18 - BENNOUN (M.) :
La ménopause
Rev.Praticien, 3, n° 26 ; 1953.

- 19 - BERNDT, RPOCOPE :
Studies on the urinary excretion, biological effects and
origin of oestrogens in post menopausal women
Acta endocr. 60, suppl. 135 ; 1969.

- 20 - BERTAUD (P.p, RATIO (H.) :
Complications des oestrogènes pendant la ménopause
Bull.Féd.Soc.Gyn.Obst. 22, 55-56 ; 1970.

- 21 - BERTRAND (C.) et LEVY (A.) :
La cirrhose de la ménopause
XV è Congrès de Vichy.

- 22 - BRICAIRE (H.) :
Faut-il traiter les troubles de la ménopause
Presse Méd. 71, 341-343 ; 1963.

- 23 - BUCKHOLZ (R.) :
Researches on the influence of sex hormones on gonadotrophin
excretion in humans
Geburtsh. Frauenheilk. 10, 851 ; 1959.

- 24 - BULLBROOK (R.D.) and GREENWOOD (F.C.) :
Persistence of urinary oestrogen excretion after oophorectomy
and adrenalectomy.
Brit.Med.J. 5020, 662 ; 1957.

- 25 - BURTON (J.L.) CUNLIFFE (W.J.) SHUSTER (S.) :
Increased sebum excretion in patients with breast cancer
Brit.Med.J. I, 665-666 ; 1970.

- 26 - CATTOOR (J.P.), CRABBE (G.), ENGELS (J.A.) :
Utilisation du succinate d'oestriol dans la post-ménopause
Bruxelles Méd. 50, 303-310 ; 1970.

- 27 - CEDARD (L.) :
Les oestrogènes naturels. Biosynthèse et métabolisme
Paris, Masson, 1965 .

- 28 - CHEF (R.) :
La fonction stéroïdienne en période ménopausique
Paris, Méd. 50, 600-704 ; 1970.

- 29 - CHEMAMA (R.), JAYLE (M.F.), ENNUYER (A.), BATAINI (P.)
DHERMAN (P.) :
Remarques au sujet de quelques malades encore jeunes soumises à
l'association gestagène-oestrogène immédiatement après traitement
radical de tumeurs malignes du sein
Bull.Cancer 57, 239-250 ; 1970.
- 30 - COEZY (E.), RUDALI (G.) :
Action d'un contraceptif (Ovulène) sur la carcinogénèse mammaire
de souris
Rev.Europ.Etudes Clin.Biol. 15, 205-209 ; 1970.
- 31 - CROUFER (F.) :
Psychopathologie de la ménopause
Rev.Méd.Liège ; 23, 621-626 ; 1968.
- 32 - DAHINDEN (U.A.), HAUSER (G.A.) :
Erfahrung mit der Ostrogentherapie des klimaterischen Syndroms.
Revue Thérapeutique 31/8, 188-196 ; 1974.
- 33 - DANILA-MUSTER (A.) et STROE (E.) :
Sécrétion d'oestrogènes pendant la ménopause
Revue Roum.Endoc. 423-428 ; 1965.
- 34 - DAPUNT (O.) :
Ther. Gegenw. 110, 3450 ; 1971.
- 35 - DAVIS (M.E.) :
Oestrogénothérapie substitutive à long terme après la ménopause
Clin.Obst.Gynec. 558-552 ; 1964.
- 36 - DAVIS (E.), LANZL (L.H), COX (A.B.) :
Detection, prevention and retardation of menopausal osteoporosis.
Obstet.Gynec. 36, 187-198 ; 1970.
- 37 - DAVIS (M.E.), JONES (R.J.) and JAROLIM (C.) :
Long-term estrogen substitution and atherosclerosis
A.J.O.G. 82, 1003 ; 1961.
- 38 - DUBOIS (J.Cl.) :
Les troubles nerveux et psychiques de la ménopause climatérique
Gynéc.prat. 14, n° 5, 375-384 ; 1963.

- 39 - DUREAU (F.) :
Problèmes psychiatriques rencontrés à la ménopause
Revue de Méd. 7, 741-755 ; 1966.
- 40 - FAUVET (J.), JURET (P.) :
Les cancers du sein après oestrogénothérapie. Légende ou réalité ?
Rev.Prat. 14, 2209-2217 ; 1964.
- 41 - FECHNER (R.E.) :
Fibrocystic disease in women receiving oral contraceptive hormones
Cancer 25, 1332-1339 : 1970.
- 42 - FRANCHIMONT (P.), DENIS (F.) :
Influence de la somatotrophine, des gonadotrophines et des stéroïdes
génitaux sur le métabolisme du cartilage costal du rat.
Rev.Franç. Et.Clin.Biol. 14, 970-976 ; 1969.
- 43 - FRANCHIMONT (P.) DENIS (F.), LEGROS (J.J.) :
Physiologie de l'hypophyse ménopausique, mécanisme de régulation
Bruxelles Med. 50, 693-698 ; 1970.
- 44 - FRANCHIMONT (P.), LEGROS (J.J.), MEURICE (J.) :
Effect of several oestrogens on serum gonadotrophin levels
in post menopausal women. Hormone
Metabol. Res. 4 , 288 ; 1972.
- 45 - FRANCIS (W.J.A.) :
Reproduction at manarche and menopause in women
J.Reproduct.Fert.Suppl.12, 89-98 ; 1970.
- 46 - FROMMER (D.J.) :
Changing age of the menopause
Brit.Med.J. 54, 349-351 ; 1964.
- 47 - GANDER (K.) :
Aspects psychosomatiques de la ménopause
Gynaccologia 167, 113-117 ; 1969.
- 48 - GARDNER (W.U.) :
Tumors in experimental animals receiving steroid hormones
Surgery, 16, 8 ; 1944.

- 49 - GAUDEFROY (M.) :
Essai de traitement des troubles de la ménopause par la méthode séquentielle
Rev.Fr.Gyn.Obstét. 65, 591-602 ; 1970.
- 50 - GENTILE (J.M.), AUFIERO (J.F.), SMUD (R.), SERMUKSLIS (B.)
et BARCZA (B.) :
Rev .Soc.Obstet.Ginecol. (Buenos-Aires) 50, 714 ; 57-59 ; 1973
- 51 - GOLDENBERG (V.E.), MOTTET (N.K.), WOLFT (M.) :
Atypical features in breast carcinomas in patients on oral contraceptives
Amer.J.Clin.Path. 50, 635 ; 1968.
- 52 - GREENBLATT (R.B.) :
Estrogen therapy for post menopausal females
New England J.Med. 272, 305-308 ; 1965.
- 53 - GRICOUROFF (G.), TAILHEFER (A.) :
Epithéliomas glandulaires : cancers du sein
E.M.C. Gynécologie 870 A 10.
- 54 - GUINET (P.) :
Bases théoriques et pratiques des indications des oestrogènes après la ménopause
Cah.Méd.Lyonnais 47, 729-744 ; 1971.
- 55 - HARY (M.), MATEKOVITS (G.) :
Korrelation zwischen gewissen hormonalen störungen und chronischen Kiefergelen-kerkrankungen
Schw.Msch.Zahn. 3, 243-249 ; 1970.
- 56 - HAUSER (G.A.) :
Schweiz.Med.Woch, 91, 1013-1017 ; 1961.
- 57 - HERTZ (R.) :
The role of steroid hormones in the etiology and pathogenesis of cancer
Am.J.Obst.Gyn. 98, 1013-1019 ; 1967.
- 58 - HERNBERG (C.A.) :
Treatment of postmenopausal osteoporosis with oestrogens and androgens

- 59 - HERVE (R.) :
 Troubles de la ménopause
 E.M.C. Gynécologie 165 A 10.
- 60 - HIRSCHLAND (H.), et HILL (J.) :
 Effets of frequency of injection on clinical response of
 postmenopausal women to testosterone enanthate with estradiol valerate.
 Amer.J.O.G. 86, 177-182 ; 1963.
- 61 - HOLZNER (J.H.) :
 Med.Mitt.(Schering), 1971, 32, 27-31
- 62 - HUSSLEIN (H.) :
 Wien. Med. Woch. 121, 211-216 ; 1971.
- 63 - JASMANN (L.), VAN LITH (N.D.), ZAAT (J.C.A.) :
 The age at menopause in the netherlands
 Int.J.Fertil.14, 106-117 : 1969.
- 64 - JAYLE (M.F.), CHEMAMA (R.), ENNUYER (A.), BATAINI (P.) :
 L'inhibition pharmacologique de l'antéhypophyse par l'association
 gestagène-oestrogène-glycocorticostéroïde
 Med.Int. 3, 469-481 ; 1968.
- 65 - KAHN-NATHAN (J.), ROZENBAUM (H.) :
 La contraception hier, aujourd'hui, demain
 I Vol.Expansion scientifique Edit.Paris 1969.
- 66 - KAISER (E.), OERTEL (G.W.) :
 Elfte symposium der deutschen Gesellschaft für Endocrinologie
 in Düsseldorf.
 Ed.E.Klein, Springer, Berlin, 213, 1965.
- 67 - KAISER (R.), DAUME (E.) :
 Geburtsh.u. frauenheilk. 25, 974-986 ; 1965.
- 68 - KAUFMAN (S.A.) :
 Limited relationship of maturation index to estrogen therapy
 for menopausal symptoms
 Obst.Gyn. 30, 399-407 ; 1967.

- 69 - KERBI (J.) :
Hormonal replacement therapy for menopausal symptoms
Lancet 2, 103 ; 1973.
- 70 - KLOTZ (H.P.), JAYLE (M.F.) :
L'hyperoestrogénurie post-ménopausique
Annales d'endocrinol. 12, 931-937 ; 1951.
- 71 - KNORR (K.), BELLER (F.K.), et LAURITZEN (Ch) :
Lehrbuch der Gynäkologie. Ed. Springer Berlin
Heidelberg - New York, 1972.
- 72 - KUPPERMAN (H.S.) :
Human endocrinology
BlackwellScientific Publications Oxford, I vol.426-447 ; 1963.
- 73 - LACASSAGNE (A.) :
Apparition de cancers de la mamelle chez la souris mâle soumise
à des injections de folliculine
C.R. Acad. Sc. 135, 630-632 ; 1932.
- 74 - LAGOVA (N.D.), SAMOJLOV (V.I.) :
Mechanism of anti-tumour action of estrogens on ammary cancer
Acta Univers. Internat. Canc. Bruxelles 20, 1-2 (324) 1964
- 75 - LAMBILLON (J.) :
Action curative de l'oestriol à hautes doses dans les états dystro-
phiques vulvaires à la puberté et à la ménopause
C.R. Soc. Fr. Gynécol. 39
- 76 - LAMBILLON (J.) :
Traitements hormonaux de la ménopause
Brux. Méd. 8, 535 ; 1971
- 77 - LAURITZEN (Ch) :
Internist. Prax. II , 431-442 ; 1971
- 78 - LOUYOT (P.), GAUCHER (A.) :
L'ostéoporose post-ménopausique
Ann.Méd. Nancy 2, 1598-1608 ; 1963.

- 79 - LOZMAN (M.), BARLOW (A.L.), LEWITT (D.G.) :
Piperazine estrone sulfate and conjugated estrogens
equine in the treatment of the menopausal syndrome
Sth. Med. J. 64, 1143 ; 1971.
- 80 - LIUW :
Traitement oestrogénique continu chez la femme
J.A.M.A. 192, 332 ; 1965.
- 81 - MADDISON (J.) :
Hormone replacement therapy for menopausal women
Lancet. I, 1507 ; 1973.
- 82 - MARTIN (P.L.), BURNIER (A.M.), GREANY (M.O.) :
Oral menopausal therapy using 17 B micronized estradiol.
A preliminary study of effectiveness tolerance and patient
preference.
Obstet.Gynec. (N.Y.) 39, 771 ; 1972.
- 83 - MATTINGLY (R.F.), HUANG (W.Y.):
Steroidogenesis of the menopausal and mostmenopausal ovary
A.J.O.G. 103, 679-693 ; 1969.
- 84 - MAUVAIS-JARVIS (P.) :
La ménopause : indications et modalités de son traitement
Tribune médicale 3, n°26/27 juin 1970.
- 85 - MERGER (R.) et COHEN (J.) :
Soc.fr.Gynec. 42, 471-479 ; 1972
Etude clinique d'une association hormonale de valérianate
d'oestradiol et d'oénanthate de déhydro-épi-androstérone dans
les troubles de la ménopause.
- 86 - MESTRALET (A.) :
Les indications médicales des oestrogènes après la ménopause
Cah.Méd.Lyonnais 47, 743-753 ; 1971?
- 87 - MIKAELIAN (S.) :
Contre-indication de l'emploi des oestrogènes après la ménopause
Cah.Méd.Lyonnais 47, 736-737 ; 1971.

- 88 - MILLET (D.), NETTER (A.) :
Comment traiter actuellement la ménopause
G.M. de France 76, 3545 ; 1969
- 89 - MORIN (P.) :
Les Vulvo-vaginites trophiques de la ménopause
Rev.Prat. 15, 3591-3600 ; 1965.
- 90 - NETTER (A.), LAMBERT (A.), YANEVA (H.), DE LESTRADE :
Physiologie et traitement de la ménopause
Sem. Hôp. Paris 33 , n° 63 , 3695-3706 ; 1957.
- 91 - NILLIUS (S.J.), WIDE (L.) :
Effets of estrogen on serum levels of LH and FSH
Acta Endocrinol. 65, 583-594 ; 1970.
- 92 - NOVAK (E.R.) :
Uterine adenocarcinoma in a patient receiving estrogens
A.J.O.G. 62, 688 ; 1951.
- 93 - NOVAK (E.R.), WILLIAMS (T.J.) :
Autopsy comparison of cardiovascular changes in the castrate and normal woman
A.J.O.G. 80, 863 ; 1960.
- 94 - OSTERGAARD (E.) :
Estrogens in the etiology of cancer of the corpus uteri
Proc.International Congress of Gynecology and Obstetrics - Genève,
222-228 ; 26 juillet 1954.
- 95 - O'SHEA (J.D.) et JABARA (A.G.) :
Vet.Path. 8, 81-90 ; 1971.
- 96 - PAPANICOLAOU (A.D.), LORAIN (J.A.), DOVE (G.A.) LOUDON (N.B.) :
J.Obstet.Gynec.Brit.Cwlth 76, 308-316 ; 1969.
- 97 - PAPANICOLAOU (A.D.), LORAIN (J.A.), DOVE (G.A.)
Endocrine fonction in post-menopausal women
J.Obstet.Gynec.Brit.Cwlth 76, 317-322 ; 1969.

- 98 - PEARLMAN (W.M.), DEHERTOGH (R.), LAUMAS (K.R.) PEARLMAN (M.R.J.) :
Metabolism and tissue uptake of oestrogen in women with advanced carcinoma of the breast
J.Clin.Endocr. 29, 347-352 ; 1969.
- 99 - PERNOT (C.) :
Troubles cardio-vasculaires et ménopause
Ann.Méd.Nancy 2, 1617-1623 ; 1966.
- 100 - PFEIFFER (C.A.) :
Adenocarcinoma in the uterus of an endocrin imbalanced rat
Cancer Res. 9 , 347-352 ; 1969
- 101 - PICHA (E.) et WEGHAUPT (K.) :
Med.Klin. 67, 382-386 ; 1972.
- 102 - PINTIAUX (Cl.) :
La thérapeutique séquentielle au cours de la ménopause
Rev.Fse Gynéc.Obstet. 64, 189-190 ; 1969.
- 103 - PLOTZ (E.J.), WIENER (M.) STEIN (A.A.), HAHN (B.D.) :
Enzymatic activities related to steroidogenesis in postmenopausal ovaries of patients with and without endometrial carcinoma
A.S.D.G. 99, 182-187 ; 1967.
- 104 - POULHES (J.) :
Deux ans d'utilisation en clinique gynécologique d'une association oestro-progestative à faible dosage : ke FH-027
Rev.Méd. Toulouse, V, 1301 ; 1969.
- 105 - POULHES (J.) :
L'hormonothérapie génitale en gynécologie pratique
Rev.Méd. Toulouse 2, Suppl. 521 ; 1965.
- 106 - RAURAMO (L.) :
Effets de la thérapie oestrogénique par voie orale avec le succinate d'oestriol sur la peau des femmes castrées
C.R.Soc.Fr.Gynéc. 39, 327-331 ; 1969
- 107 - REIFENSTEIN (E.R.Jr.), ALBRIGHT (F.) :
The metabolic effects of steroid hormones in osteoporosis
J.Clin.Invest. 26 , 24-56 ; 1947.

- 108 - RIEDER (E.) :
Wien Med.Woch. 122, 317-32 ; 1972.
- 109 - ROCHET (Y.) :
Les métrorragies post-ménopausiques
Rev.Lyon.Méd.n° Spécial 3, 3-6 ; 1968.
- 110 - ROGERS (J.) :
Estrogens in the menopause and post-menopause
New England J.Med. 280, 364-367 ; 1969.
- 111 - ROSSELIN (G.), DOLAIS (J.) :
Dosage de l'hormone folliculo-stimulante humaine par la méthode radio-immunologique.
Effet de différents freinateurs hypophysaires.
Presse Méd. 75, 2027-2030 ; 1967.
- 112 - ROZENBAUM (H.) :
La ménopause et les hormones
Conc.Méd. 92, 355-361 ; 1970.
- 113 - RUIZ MORENO (J.A.) :
Treatment of the climacteric syndrom with a combination of estrone sulfate and estradiol
Ginecol.Obstet.Mex. 34, 273 ; 1973.
- 114 - SALOMON-BERNARD (Y.) :
Traitement hormonal à la ménopause
Rev.de Méd. 7, 769-774 ; 1966.
- 115 - SCHLEYER-SAUNDERS (E.) :
Hormone replacement therapy for menopausal symptoms.
Lancet 2, 389 ; 1973.
- 116 - SEEMAN (H.), SARACINO (R.T.) :
Contribution à l'étude de la formation d'androgènes par l'ovaire
Acta Endocr. 37, 31-37 ; 1961.
- 117 - SERMENT (H.), LAFFARGUE (P.), VALLETTE (Cl.) :
Le stroma-fonctionnel de l'ovaire post-ménopausique existe-t-il ?
Annales d'Endocrinol. 30, 423-434 ; 1969.

- 118 - SERR (D.M.), RABAU (E.), MANNOR (S.) :
Correlation of menopausal symptoms with estrogen deficiency
Clin. Trials J., Spécial Issue, 91-101 ; 1968.
- 119 - SHARMAN (A.) :
Ovulation around the time of the menopause, in modern Trends in
Obstetrics and Gynecology, 2 nd Series,
1965 ; Ed.K.Bower. Butterworths London.
- 120 - SHEFFREY (J.B.), WILSON (T.A.), WALSH (J.C.) :
Double-bind, cross-over study comparing chlórdiazepoxide conjugated-
estrogens, combined chlórdiazepoxide and conjugated estrogens and
placebos in treatment of the menopause
Med.Ann.Dc. 38, 433-436 ; 1969.
- 121 - SOBERON (J.), CALDERON (J.), GOLDZIEHER (J.) :
Relation of parity to age at menopause
Am.J.Obst.Gyn. 96, 100 ; 1966.
- 122 - SONKA (J.), FASSATI (M.), FASSATI (P.) :
I.Gregorova et K.Picek :
J.Lipid.Res. 9, 769-772 ; 1968.
- 123 - SPENCE (A.W.) :
Les perturbations hormonales de la sénescence
Practitioner 192, 363-369 ; 1964.
- 124 - STRUTHERS (R.A.) :
Post-menopausal estrogen production
Brit.Med.J. I, 1331-1338 ; 1946.
- 125 - TAYMOR (M.L.), RIZKALLAH (T.F.) :
Progestogen-estrogen therapy in menopause :
double-blind study
A.J.O.G. 97, 460-464 ; 1967.
- 126 - TETER (J.), POTOCKI (J.), KLOS (J.) :
Résultats de l'oestrogénothérapie substitutive
à long terme des syndromes post-ménopausiques.
In actualités Endocrinologiques 10° Série, I vol. pp.85-95,
Expansion Edit.Paris ; 1969.

- 127 - TRAISSAC (R.), CHAUVERGNE (J.) :
Aspects carcinologiques des risques mammaires de l'oestrogéno-
thérapie
Rev.Fr.Gynéc.Obst. 63, 297-300 ; 1968.
- 128 - TRAMONT (C.B.) :
Thérapeutique hormonale cyclique
"Geriatrics" 21, 212 ; 1966.
- 129 - UTIAN (W.H.) :
Comparative trial of P 1496, a new non steroidal estrogen analogue
British Med.J. I, 579 ; 1973.
- 130 - VALDIGUIE (J.) :
Traitement des troubles fonctionnels de la ménopause par une asso-
ciation clorazepate dipotassique sulfate d'oestrone
Thèse Méd. Toulouse n° 270 ; 1973/1974.
- 131 - VIGNALOU (J.), LEMARCHAL (A.), PLOUIN (S.) :
Le traitement prolongé de la ménopause est-il justifié ?
Avantages, objections, difficultés.
Revue Prat. 20, 5353-5367 ; 1970.
- 132 - VIGNON (G.), PANSU (D.), VERNARD (J.) :
L'ostéoporose de la ménopause, à propos de 38 observations.
Rev.Lyon Méd. 14, 529-538 ; 1965.
- 133 - WALLACH (S.), HENNEMAN (P.) :
Prolonged estrogen therapy in post-menopausal women
J.A.M.A. 171, 1637-1642 ; 1959.
- 134 - WARNER (P.O.) :
Therapy of the menopause with esrerified estrogens standardized
with sodium estrone sulfate
Crr.Ther.Res. 14, 39 ; 1972.
- 135 - WELSCH (C.W.), MEITES (J.) :
Effects of a norethynodrel-mestranol combinaison (Enovid) on
development and growth of carcinogen induced mammary tumors in
female rats.
Cancer 23, 601-607 ; 1959.

136 - WENNER (R.) :

Oestrogènes et ménopause

C.R.Soc.Franç.Gynéc. 7, 569-579 ; 1966.

137 - WILSON (F.A.) :

The roles of estrogen and progesterone in breast and genital cancer

J.A.M.A. 182, 327; 1962.

138 - YAHIA (C.), TAYMOR (M.), BUYTENDORP (A.) :

Day to day variation in LH excretion in carcinoma on the endometrium
and normal menopause

Am.J.Obst.Gyn. 88, 730-732 ; 1964.

139 - YEN (S.S.), TSAI (C.C.) :

The effects of ovariectomy on gonadotrophin release

J.Clin.Invect. 50, 1149 ; 1971.

140 - ZUSSMAN (L.) :

The climacteric

Proc.Roy.Soc.Med. 66, 183; 1973.

° ° ° ° °

